



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# Avaliação neurocognitiva de doente submetida a DBS- ANT para tratamento de epilepsia refractária: contributo do núcleo anterior do tálamo na cognição

**Miguel Maria Escoval Lopes Esperança Martins**

6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

**Professora Doutora Isabel Pavão Martins**

Médica especialista em Neurologia / Professora associada da

Faculdade de Medicina de Lisboa

Orientadora

Clínica Universitária de Neurologia

Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

2015/2016

## RESUMO

O tálamo tem papel activo na regulação da actividade cortical relacionada com diversas funções.

Especificamente, o grupo nuclear anterior do tálamo (GNAT) aparenta participar na cognição, tendo em conta as suas aferências corticais, as suas conexões recíprocas com o cíngulo anterior e as suas eferências dirigidas para o córtex pré-frontal.

A estimulação cerebral profunda do GNAT (DBS-ANT) é uma oportunidade para avaliar o efeito da modulação do GNAT sobre a cognição, permitindo comparar o desempenho dos doentes em tarefas cognitivas com o dispositivo em modo ON e OFF.

Avaliou-se uma doente submetida a DBS-ANT para tratamento de epilepsia refractária através da realização de uma prova de atenção selectiva em dois períodos, um com o estimulador em modo OFF e outro em modo ON contínuo.

Observou-se uma tendência para uma maior capacidade de concentração aquando da realização da prova com o dispositivo em modo ON contínuo. Não existiram, aparentemente, diferenças na resistência à fadiga ao longo da prova entre os dois períodos.

A DBS-ANT poderá ter efeitos sobre a cognição, mais particularmente sobre a atenção selectiva. O desenvolvimento de um protocolo para estudar casos como este, a inclusão de um maior número de doentes, e a comparação com um grupo de controlo poderá permitir compreender melhor estes efeitos.

## **ABSTRACT**

Thalamus plays an active role in the regulation of the cortical activity associated with several functions.

Specifically, the anterior nucleus of the thalamus (ANT) seems to participate on cognition, considering its cortical inputs, its reciprocal connections with the anterior cingulate and its outputs to prefrontal cortex.

Deep brain stimulation of the anterior nucleus of the thalamus (DBS-ANT) is an opportunity to study the effect of the modulation of ANT on cognition, allowing the comparison of the performance of patients in cognitive tests either with the stimulator ON or with the stimulator OFF.

We tested a patient undergoing DBS-ANT for the treatment of refractory epilepsy. The assessment was characterized by a selective attention test that was completed by the patient in two periods, one with the stimulator ON and other with the stimulator OFF.

We found a tendency for better capacity of concentration when the test was completed with the stimulator ON. There weren't significant differences in the resistance to fatigue during the test between the two periods.

DBS-ANT may have effects on cognition, particularly on selective attention. Developing a protocol to assess these patients, including a bigger number of patients and comparing the results with a control group could allow a better understanding of these effects.

## ÍNDICE

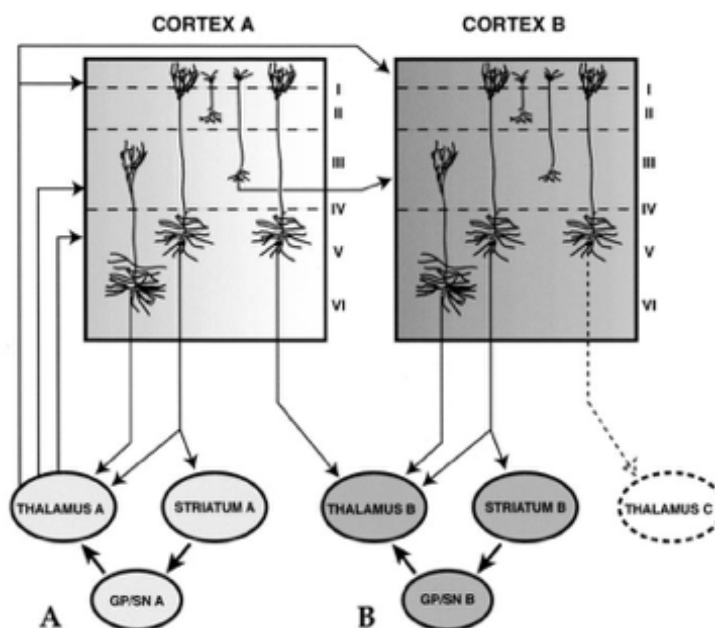
<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
Objectivo e Hipótese.....	8
<b>MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>9</b>
Participantes.....	9
Procedimento cirúrgico e de estimulação.....	10
Avaliação neurocognitiva.....	10
Análise estatística.....	13
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>14</b>
<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>20</b>
<b>AGRADECIMENTOS.....</b>	<b>27</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>29</b>

## INTRODUÇÃO

O tálamo é classicamente descrito como uma estação retransmissora das informações que fluem entre os núcleos da base, hipotálamo, tronco cerebral e diversas áreas corticais. Contrapondo este conceito funcional relativamente passivo, vários estudos recentes têm demonstrado um papel mais activo do tálamo na modulação e regulação da actividade cortical em múltiplas funções sensoriais, motoras e cognitivas [1] [2].

Os núcleos talâmicos projectam-se para diferentes camadas corticais, atingindo e modulando diferentes populações de neurónios, e são simultaneamente ponto de chegada de projecções corticais provenientes ou da mesma região do córtex para que se projectam, isto é, recíprocas, ou de regiões distintas. Desta forma, o tálamo está envolvido em diferentes tipos de circuitos tálamo-corticais, com grande variedade de padrões de conectividade a partir do córtex e para o córtex.

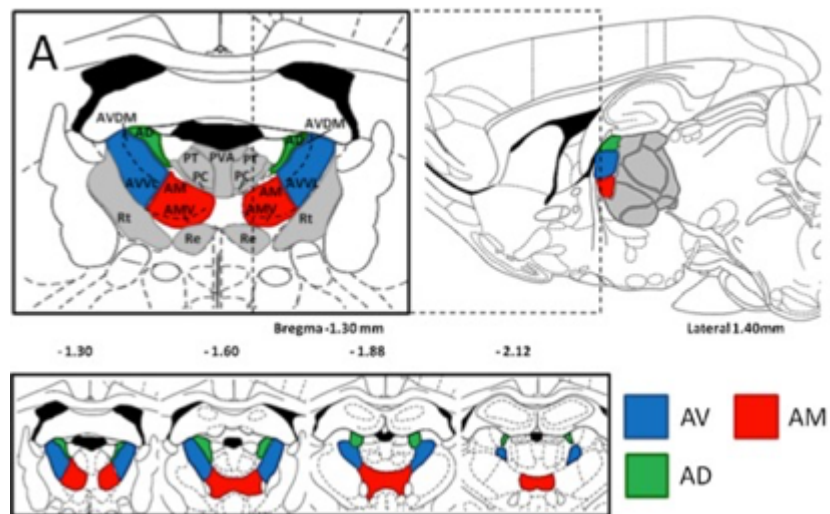
Os neurónios das camadas corticais podem projectar-se: 1- para a mesma região do tálamo; 2 - para uma região distinta do tálamo (que pode ser parte de outro circuito tálamo-cortical); 3- dentro da mesma região cortical, para outra camada (reforçando circuitos paralelos); 4- directamente para outras regiões corticais. Desta forma existe uma regulação do fluxo de informação entre diferentes sistemas corticais por parte do tálamo, conforme representado na figura 1 [1].



*Figura 1 - Organização das aferências e eferências talâmicas por camada cortical [1]*

O grupo nuclear anterior do tálamo (GNAT), de entre os vários núcleos talâmicos, destaca-se pela sua topografia conectiva, preponderância funcional e pelo tipo de patologias em que parece desempenhar papel crucial.

O GNAT localiza-se na região superior do tálamo, dividindo-se, anatomicamente, em três núcleos (ântero-medial, ântero-ventral e ântero-dorsal [3,4]), de acordo com o representado na figura 2 [5].



*Figura 2 - Núcleos constituintes do GNAT (secções coronal e sagital) [5]*

O GNAT possui aferências corticais e subcorticais, destacando-se, de entre as corticais, as provenientes do córtex subicular (por via directa ou mamilar), retro-esplénico, cingular anterior, e parietal inferior, e de entre as subcorticais, as provenientes da divisão basolateral da amígdala, divisão lateral do hipotálamo, pretectum e globo pálido interno [6].

A tabela 1 sumariza a proveniência das principais aferências do GNAT e as funções das estruturas de origem dessas mesmas aferências, destacando-se a memória, o controlo inibitório e a atenção.

*Tabela 1 - Aferências do GNAT e funções das estruturas de origem*

Proveniência das aferências	Funções da estrutura de origem
<b>Corticais</b>	
Córtex subicular	Memória semântica e episódica/navegação espacial/controlo comportamental [7]
Córtex retro-esplênico	Memória episódica e prospectiva/navegação espacial/raciocínio prospectivo [8]
Córtex cingular anterior	Controlo inibitório [9]/focalização atencional em estímulos de ameaça [10]/mediação e regulação do efeito da cognição sobre emoção e vice-versa [11]
Córtex parietal inferior	Memória episódica/atenção visuo-espacial/linguagem [12]
<b>Subcorticais</b>	
Amígdala basolateral	Consolidação de memórias/controlo comportamental (ansiedade e medo)/comportamentos aditivos/mecanismos de recompensa [13]
Hipotálamo lateral	Coordenação comportamental relativa aos mecanismos de balanço energético (ingesta alimentar/actividade física/adições/FC/termogénese/reserva energética/vigília/movimento) [14]
Pretectum	Reflexo pupilar/reflexo de acomodação/reflexo optocinético/reflexo vestibulo-ocular/ <i>smooth pursuit</i> /REM/modulação ritmo circadiano [15]
GPI	Controlo do movimento [16]

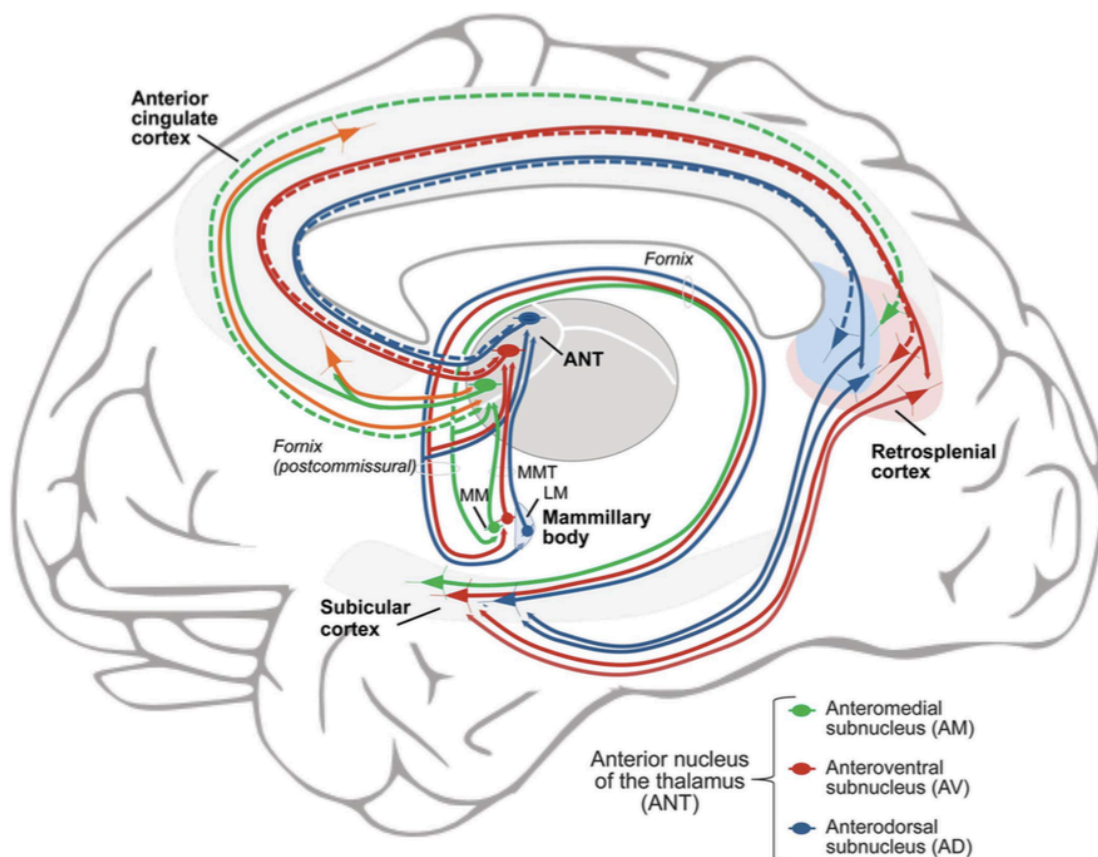
As aferências do GNAT projectam-se para o córtex frontal, predominantemente para as regiões órbito e mesofrontais, córtex do cíngulo anterior e formação hipocámpica, nomeadamente subiculum e pós-subiculum (via giro do cíngulo ou via retro-esplénica)[6].

A tabela 2 sumariza os principais destinos das aferências do GNAT e a função dessas estruturas, destacando-se o controlo inibitório, a regulação do comportamento, a iniciativa, a atenção e a memória.

*Tabela 2 - Eferências do GNAT e funções das estruturas de projecção*

Destino da eferência	Funções dos locais de projecção
Córtex orbitofrontal	Controlo inibitório/regras morais e sociais [17]
Córtex mesofrontal	Motivação/iniciativa [17]
Córtex cingular anterior	Controlo inibitório [9]/focalização atencional em estímulos de ameaça [10]/mediação e regulação do efeito da cognição sobre emoção e vice-versa [11]
Formação hipocámpica (subiculum e pós-subiculum)	Memória semântica e episódica/navegação espacial/controlo comportamental [7]

A figura 3 e a tabela 3 [6], procuram integrar toda a topografia de aferências e eferências previamente descritas, bem como a função associada a cada núcleo.



*Figura 3 - Aferências e Eferências do GNAT [6]*



*Tabela 3 - Aferências, Eferências e Funções do GNAT [6]*

Subnucleus	Cortical input	Mammillary input	Cortical output	Putative function
<b>Anteromedial</b>	Subiculum retrosplenial cortex (dysgranular)	Medial mammillary nucleus (medial portion)	Anterior cingulate and medial prefrontal cortices	"Feed-forward" system conveying integrated hippocampal signals to prefrontal areas involved in cognitive, emotional, and executive functions
<b>Anteroventral</b>	Subiculum retrosplenial cortex (granular)	Medial mammillary (lateral part)	Subiculum, presubiculum, and parasubiculum, both directly and via the retrosplenial cortex	"Return loop" system conveying theta activity critical for plasticity in the hippocampal circuit
<b>Anterodorsal</b>	Postsubiculum retrosplenial cortex (granular)	Lateral mammillary	Postsubiculum retrosplenial cortex (granular)	Head-direction signal (supporting mental navigation and imagery manipulation)

Tendo em conta este extenso padrão de aferências e eferências é, portanto, expectável que o GNAT intervenha numa multiplicidade de processos fisiológicos, nomeadamente a nível do comportamento e da cognição, e patológicos.

O GNAT, pelas suas projecções difusas para áreas neo-corticais frontais e pelas suas conexões recíprocas com o cíngulo anterior, aparenta participar em diferentes funções cognitivas e executivas. Por outro lado, sendo parte integrante do circuito de Papez (circuito constituído pelo hipocampo, fórnix, corpos mamilares, grupo nuclear anterior do tálamo, giro do cíngulo e córtex retro-esplénico, funcionalmente associado à memória episódica e espacial [18]), tem presumível papel nos processos mnésicos.

A evidência actual não é ainda suficiente para sustentar esta putativa participação do GNAT em processos cognitivos complexos.

A maioria dos estudos prévios que procuraram avaliar este componente funcional foram realizados em doentes com acidentes vasculares cerebrais por patologia dos vasos que nutrem este grupo nuclear (enfartes venosos e/ou arteriais).

No entanto, a perturbação ou interrupção do fluxo sanguíneo nesse território raramente se restringe a este grupo nuclear, na medida em que o suprimento vascular da região não é exclusivo do GNAT o que torna difícil destrinçar o contributo específico destas estruturas nos quadros comportamentais observados.

O território talâmico anterior é normalmente vascularizado pela artéria túbero-talâmica ou polar. No entanto, por um lado, a artéria em questão não vasculariza exclusivamente o GNAT, e, por outro, num terço dos indivíduos a artéria em questão não existe, sendo

esta região suprida pelas artérias paramedianas que também vascularizam o território paramediano [19]. O quadro agudo associado aos enfartes talâmicos anteriores é tipicamente dominado por palipsiquismo (*overlap* de processos cognitivos, em dois ou mais domínios, sequenciais), aumento da sensibilidade à interferência, amnésia anterógrada, intrusões, disartria, hipofonia, apatia e alterações executivas, particularmente a nível de planeamento. Persistem, meses após o enfarte, apenas as dificuldades mnésicas e a apatia [20].

Para além da potencial participação em processos fisiológicos, como a memória e as funções executivas, este grupo nuclear tem também papel de relevo em processos patológicos, nomeadamente na generalização das crises epiléticas focais.

Estudos lesionais realizados em macacos *Rhesus* sugerem um papel importante do GNAT na generalização de crises epiléticas focais [21]. Foi demonstrado que a estimulação com frequências de efeito ablativo da função ou a lesão dessa mesma área conduzem a uma redução na frequência das crises epiléticas em ratos [22]. Estes aspectos sugerem que a inactivação do GNAT pode suprimir a amplificação, propagação e sincronização de populações neuronais com actividade epilética [23]. Estudos realizados com recurso a ressonância magnética funcional em doentes com crises epiléticas generalizadas idiopáticas, mostraram que o GNAT e os núcleos centro-mediano e para-fascicular são activados durante o período em que a crise epilética decorre. No entanto, a actividade dos núcleos córtico-reticulares precede a do GNAT, sugerindo que os núcleos córtico-reticulares podem estar envolvidos na iniciação do processo, e que o GNAT pode promover a manutenção do padrão anormal de activação neuronal [24].

Em virtude destas características, o GNAT constitui o principal alvo terapêutico para a aplicação de estimulação eléctrica de alta frequência (DBS-ANT) no tratamento da epilepsia. Neste contexto, a DBS é empregue, desde a publicação do estudo SANTE (que envolveu 110 doentes com crises epiléticas parciais ou generalizadas refractárias e reportou uma redução média de 56% na frequência das crises em doentes submetidos a DBS-ANT aos 25 meses de follow-up [25]), em doentes que apresentem formas da doença refractárias (cerca de 30% [26]), isto é, resistentes aos fármacos anti-epiléticos, à cirurgia de epilepsia e à estimulação vagal.

Para além da sua aplicação clínica, a DBS-ANT constitui uma oportunidade única para avaliar, com maior precisão anatómica, o efeito da modulação da actividade do GNAT sobre a cognição ou o comportamento, pois permite comparar os efeitos da estimulação sobre o desempenho dos doentes em diferentes tarefas cognitivas consoante o dispositivo esteja em modo ON ou em modo OFF. Paralelamente, ao estudar o desempenho do mesmo indivíduo em cada tarefa em condição ON e OFF é possível averiguar mais fidedignamente o efeito da DBS controlando factores confundentes como a medicação, a frequência das crises, a gravidade da doença, o estado emocional e o estado de vigília.

A DBS-ANT tem sido amplamente estudada e caracterizada no que diz respeito à sua eficácia na redução da frequência das crises epilépticas, no entanto são poucos os estudos que exploram as alterações cognitivas associadas à aplicação da técnica. Neste sentido, destaca-se o já mencionado estudo SANTE, no qual, apesar de não terem sido reportadas diferenças no desempenho em testes neurocognitivos entre o grupo controlo e o grupo sujeito a DBS-ANT, se verificou uma maior frequência de aparecimento ou agravamento de eventos depressivos e de queixas subjectivas de défices mnésicos no grupo sujeito a DBS-ANT [25]. Por contraste, um outro estudo, que envolveu apenas nove doentes, reportou uma associação da DBS-ANT a uma melhoria no desempenho em testes de fluência verbal e de memória verbal tardia, bem como uma ausência de declínio cognitivo e de alterações no desempenho nos restantes testes neurocognitivos aos doze meses de follow-up [27]. Destaca-se igualmente um estudo que envolveu doze doentes submetidos a DBS-ANT que procurou esclarecer a influência da DBS-ANT nas funções executivas, em particular no controlo inibitório, e o seu potencial efeito modulador na reactividade emocional a estímulos de ameaça. O estudo reportou um compromisso do controlo inibitório, uma melhoria da alocação atencional a estímulos de ameaça, e o aumento da reactividade emocional a esses mesmos estímulos como efeitos decorrentes da DBS-ANT [28]. Finalmente, é ainda de referir um estudo recente que, com base numa amostra de três doentes igualmente submetidos a DBS-ANT para tratamento de epilepsia refractária, sugere a participação do GNAT no processamento de tarefas visuo-motoras complexas, bem como nos processos de planeamento, capacidade inibitória, atenção e de memória de trabalho [29].

De mencionar que, destes quatro estudos, apenas o estudo SANTE de Fisher et al. e o estudo de Hartikainen et al. apresentam análises comparativas do desempenho dos doentes em testes neurocognitivos com o estimulador em modo ON e OFF.

Estas conclusões realçam, para efeitos de clarificação do já reportado, a importância da realização de uma avaliação neurocognitiva no período pré-operatório e no período pós-operatório, recorrendo a tarefas visuo-motoras cuja concretização implique igualmente um controlo atencional importante.

Persistem assim dúvidas quanto ao papel desempenhado pelo GNAT na cognição e, consequentemente, quanto ao impacto que a colocação dos eléctrodos e a aplicação de estimulação eléctrica nesta região talâmica poderá ter a nível do desempenho cognitivo dos doentes.

### Objectivo e Hipótese

O objectivo deste trabalho consiste na comparação do desempenho cognitivo, em condição ON vs. OFF, de doentes submetidos a DBS-ANT para tratamento de epilepsia refractária, sob monitorização electroencefalográfica (EEG), com a hipótese de que a estimulação possa interferir nesse mesmo desempenho.

Optou-se por iniciar esta avaliação neurocognitiva pelo estudo da atenção selectiva pela importância desta função na eficácia da realização de tarefas que “recrutam” outras funções executivas e pela transversalidade que a atenção apresenta em termos de influência em diferentes aspectos/funções cognitivas. Decidiu-se igualmente iniciar esta avaliação pelo estudo de um caso de modo a testar e melhorar a metodologia de avaliação e os seus parâmetros. Esta tese constitui pois o estudo piloto para o desenvolvimento de um protocolo de avaliação destes doentes.

Esta avaliação possibilitará, por um lado, compreender se o GNAT participa efectivamente em funções cognitivas/executivas e de que modo nelas participa e, por outro, averiguar o real impacto da DBS-ANT na cognição dos doentes a ela submetidos, permitindo assim melhorar qualitativamente a informação (especificamente quanto a efeitos adversos) fornecida aos doentes a quem é proposta esta alternativa terapêutica no período pré-operatório e, desejavelmente, promover uma optimização dos parâmetros de estimulação de modo a minimizar esses mesmos potenciais efeitos cognitivos adversos.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### Participantes

Este estudo incidiu numa doente submetida a DBS-ANT para tratamento de epilepsia refractária à terapêutica médica.

A doente foi recrutada a partir da consulta de Neurologia do Centro Hospitalar Lisboa Norte, após referenciação pelo seu neurologista assistente.

Os critérios de inclusão (Tabela 4) no estudo contemplaram a aplicação de DBS-ANT para o tratamento de epilepsia refractária, idade superior a dezoito anos, cirurgia de implantação dos eléctrodos e do estimulador realizada há, pelo menos, três meses e obtenção de consentimento informado relativo ao estudo.

Os critérios de exclusão (Tabela 4) do estudo incluíram a presença de riscos significativos decorrentes da suspensão temporária da actividade do estimulador cerebral (de acordo com a avaliação do neurologista assistente) para o doente, gravidez, perturbações psiquiátricas graves ou não tratadas, iliteracia e incapacidade de compreensão das instruções para a realização da tarefa cognitiva.

*Tabela 4 - Critérios de inclusão e de exclusão*

Inclusão	Exclusão
DBS-ANT para o tratamento de epilepsia refractária	Risco major associado a DBS OFF
> 18 anos	Gravidez
Cirurgia DBS > 3 meses	Perturbação psiquiátrica grave ou não tratada
Consentimento Informado	Iliteracia / Dificuldade de compreensão da tarefa

A Comissão de Ética do Centro Académico de Medicina de Lisboa (CAML) aprovou o protocolo experimental.

### Procedimento cirúrgico e de estimulação

A cirurgia estereotáxica de inserção dos eléctrodos de DBS (modelo 3387; Medtronic, Minneapolis, MN; com estimulador implantável IPG, modelo Soletra; Medtronic) é planeada com base nos aspectos da ressonância magnética crânio-encefálica realizada no período pré-operatório. O correcto posicionamento dos eléctrodos no núcleo anterior do tálamo, bilateralmente, é confirmado em tomografia axial computadorizada crânio-encefálica realizada no período pós-operatório.

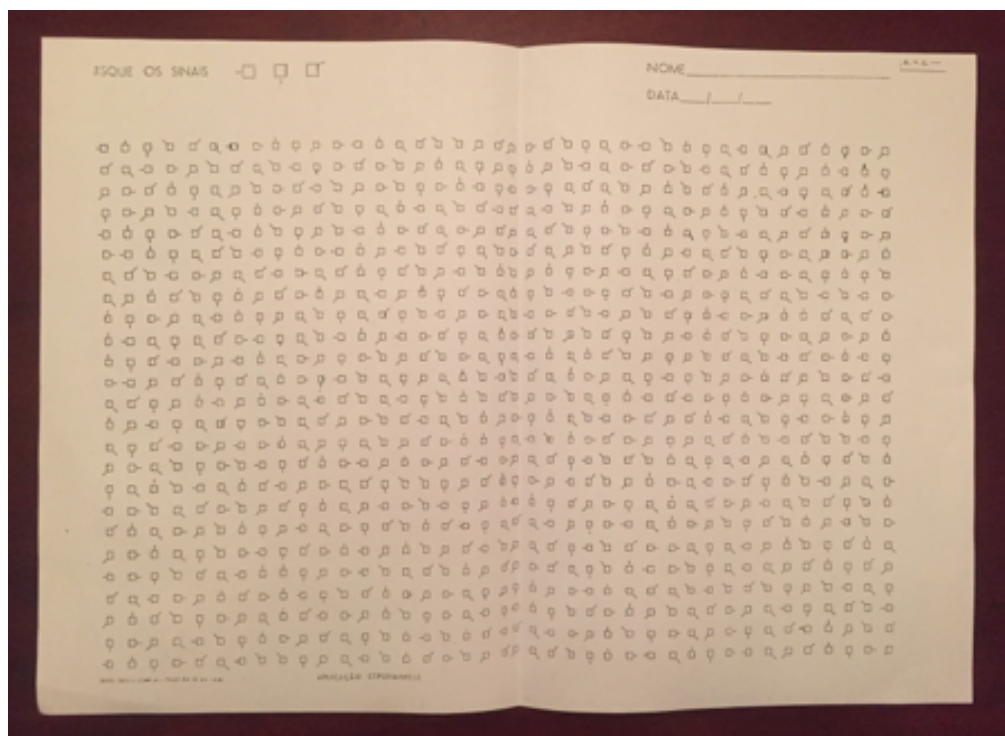
A activação e programação do estimulador inicia-se habitualmente uma semana após a cirurgia de implantação. Neste caso, quer os parâmetros de estimulação utilizados para fins de tratamento da epilepsia (frequência 145 Hz, voltagem 5V, duração de pulso 90  $\mu$ s, 1 minuto ON vs. 5 minutos OFF), quer a terapêutica farmacológica habitual dos participantes permaneceram inalterados no mês prévio à avaliação cognitiva.

### Avaliação neurocognitiva

A avaliação neurocognitiva foi composta por uma prova de atenção selectiva, o teste de Toulouse-Piéron.

O teste de Toulouse-Piéron permite avaliar a capacidade de percepção, a capacidade de atenção selectiva visual e a capacidade de manter essa atenção selectiva através da realização de uma tarefa rotineira que exige concentração e resistência à monotonia [30].

A folha de teste (reproduzida na figura 4) é composta por mil e seiscentas figuras gráficas, neste caso quadrados com um traço exterior que parte de qualquer um dos seus lados ou vértices, distribuídas por quarenta linhas de quarenta figuras.



*Figura 4 - Folha de teste (teste Toulouse-Piéron)*

A tarefa consiste em detectar em toda a extensão da folha de teste, seguindo as linhas horizontais da esquerda para a direita, e prosseguindo para a linha imediatamente inferior aquando do término de uma linha, o número máximo de figuras cujo traço exterior apresenta a mesma conformação que os traços presentes em três exemplos de figuras apresentados na parte superior esquerda da folha de teste. A prova é cronometrada, sendo que, no seu decorrer, o examinador coloca um traço imediatamente após a última figura analisada pelo sujeito em cada minuto do teste. O tempo máximo para a realização da prova é de dez minutos [30].

A pontuação do teste é dada pelo número de figuras correctamente assinaladas (Acertos – A), indevidamente não assinaladas (Omissões – O), e erradamente assinaladas (Erros – E). Contabilizam-se estes números, inicialmente de forma isolada, em cada minuto de teste e procede-se, posteriormente, à contagem total de acertos, erros e omissões. A partir destes dados é possível proceder-se a uma análise quantitativa do teste com base em diversas variáveis, das quais se destacam o rendimento de trabalho e o índice de dispersão. O rendimento de trabalho é dado pela subtração, minuto a minuto, do número de acertos pela soma das omissões e dos erros, podendo depois, através da observação da curva do rendimento analisar-se a resistência à fadiga do examinando. O índice de dispersão é dado pela razão entre a soma do número total de omissões e de erros com o número total de

acertos e pela posterior multiplicação desse valor por 100, obtendo-se uma percentagem que reflecte a capacidade de concentração, isto é, a capacidade de sustentação da atenção selectiva do examinando [30].

A avaliação neurocognitiva foi realizada numa sala, com condições de silêncio garantidas, no Laboratório de Electroencefalografia do serviço de Neurologia do Hospital de Santa Maria. Após explicação dos objectivos do estudo e dos princípios do teste a ser realizado, a aplicação do teste de Toulouse-Piéron foi feita com a doente sentada e com o examinador sentado a seu lado. A doente utilizou uma esferográfica simples de cor preta para assinalar os símbolos conforme explicado previamente e o examinador uma esferográfica de cor verde com que assinalou, na folha de teste, os tempos, minuto a minuto. Esta avaliação foi realizada em dois períodos, um com o estimulador em modo OFF durante os dez minutos do teste, e outro com o estimulador em modo ON contínuo (frequência 145 Hz, voltagem 5V e duração de pulso 90  $\mu$ s) durante o mesmo período. O intervalo entre ambos os períodos foi de vinte minutos. Neste intervalo o estimulador foi ligado com os parâmetros normais (1 minuto em modo ON vs. 5 minutos em modo OFF) e a avaliação clínica habitual das consultas de seguimento foi feita. A folha de teste não foi disponibilizada à doente durante este período de intervalo. A doente não teve conhecimento das condições (ON vs. OFF) em que se encontrava aquando da realização da prova em cada período. Foi feita monitorização por video-EEG durante todo o procedimento experimental e de avaliação clínica.

Foram realizadas quatro avaliações neurocognitivas prévias à actual, especificamente no período pré-operatório, dois meses após a cirurgia, seis meses após a cirurgia e dois anos após a cirurgia. O teste de Toulouse-Piéron foi apenas aplicado na avaliação realizada dois anos após a cirurgia, não possibilitando uma análise comparativa do desempenho da doente, nomeadamente no período pré-operatório e no período pós-operatório precoce, com o desempenho actual. Foram, no entanto, aplicados outros testes que visaram avaliar outras modalidades da atenção, cuja identificação e respectivos resultados se encontram discriminados, por avaliação, na secção Resultados.



### Análise Estatística

Foi utilizado um t-test modificado, desenvolvido por Sokal e Rolff em 1995, especialmente criado para permitir a comparação de um único sujeito com uma amostra composta por um número reduzido de sujeitos de acordo com a abordagem descrita por Crawford e Howell em 1998 [31].

A análise de dados foi feita com recurso ao software MATLAB, tendo-se considerado, para efeitos de significância, um  $\alpha=0.05$ . O teste comparou os resultados da doente em modo ON e OFF com os do grupo de controlo.

Este grupo de controlo foi composto por cinco indivíduos saudáveis ajustados para a idade e nível de escolaridade da doente estudada.

## RESULTADOS

No presente estudo incluiu-se uma doente do sexo feminino submetida a cirurgia de implantação de eléctrodos e estimulador de DBS-ANT no dia 31 de Julho de 2013. As suas características demográficas estão resumidas na Tabela 5, e as suas características clínicas estão resumidas na Tabela 6.

*Tabela 5 - Características demográficas da doente*

Características demográficas da doente			
Idade	Sexo	Profissão	Literacia
53 anos	Feminino	Empregada doméstica (reformada)	4º ano de escolaridade

*Tabela 6 - Características clínicas da doente*

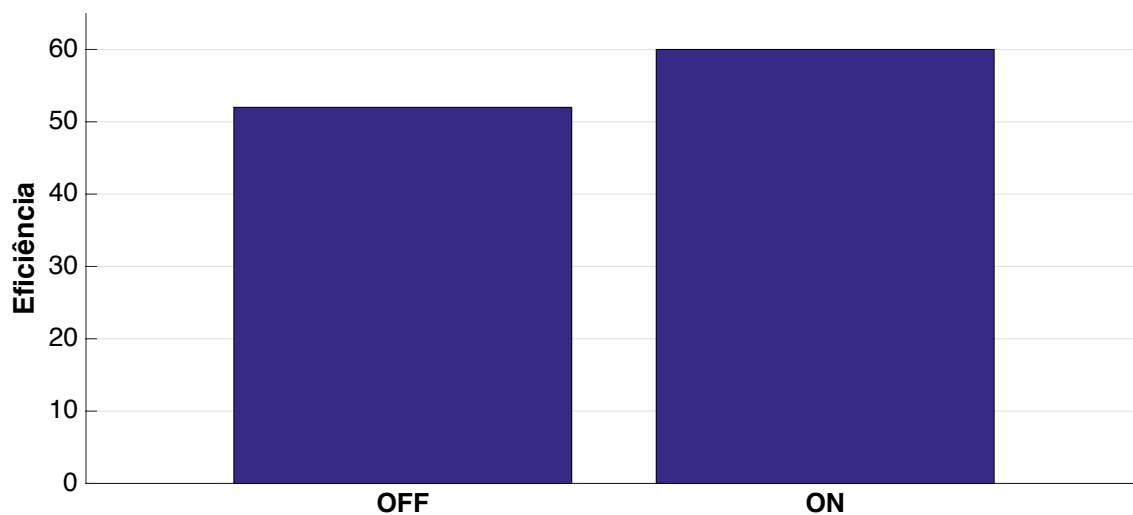
Características clínicas da doente				
Diagnóstico	Idade de início das crises	Medicação anti-epiléptica	Queixas durante DBS-ANT	Estado mental
Epilepsia refractária do lobo temporal direito/ <i>Double Cortex Syndrome</i>	14 anos (diagnóstico em 1977)	Levetiracetan (1500 mg 2id); Valproato (500 + 1000 mg); Brotizolan	Alt. Memória (consultas de 1,3,6 e 24 meses); Alt. Humor (consultas de 3,6 e 24 meses); Tremor postural MSEsq (consultas de 6 e 12 meses)	Vígil, orientada alo e autopsiquicamente, colaborante; Sem crises nas 4 semanas prévias à avaliação

O correcto posicionamento dos eléctrodos de DBS-ANT foi conferido através de Tomografia Axial Computorizada realizada no período pós-operatório conforme é visível na Figura 5.



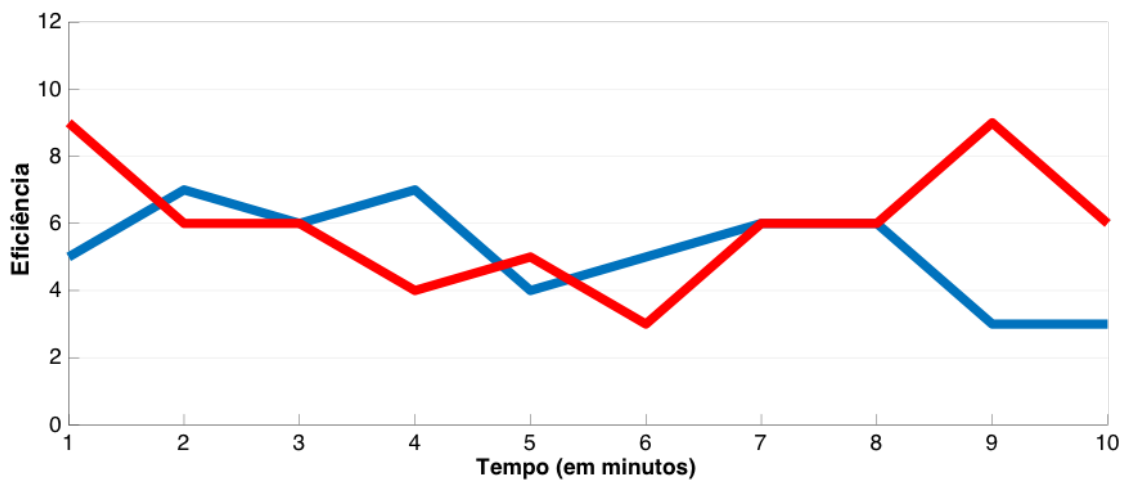
*Figura 5 - TAC pós-operatória para controlo de posicionamento dos eléctrodos*

Os resultados absolutos relativos ao rendimento do trabalho ou eficácia (Gráfico 1), que permite aferir a resistência à fadiga ao longo da tarefa, aparentam demonstrar uma pequena diferença aquando da realização da tarefa com o estimulador em modo ON contínuo versus modo OFF (OFF=52 vs ON=60). A comparação com o grupo de controlo sugere a existência de diferenças aparentemente significativas, com valores inferiores para a doente estudada, quer em modo ON ( $t=-3.15$ ;  $p=0.034$ ), quer em modo OFF ( $t=-3.35$ ;  $p=0,028$ ).



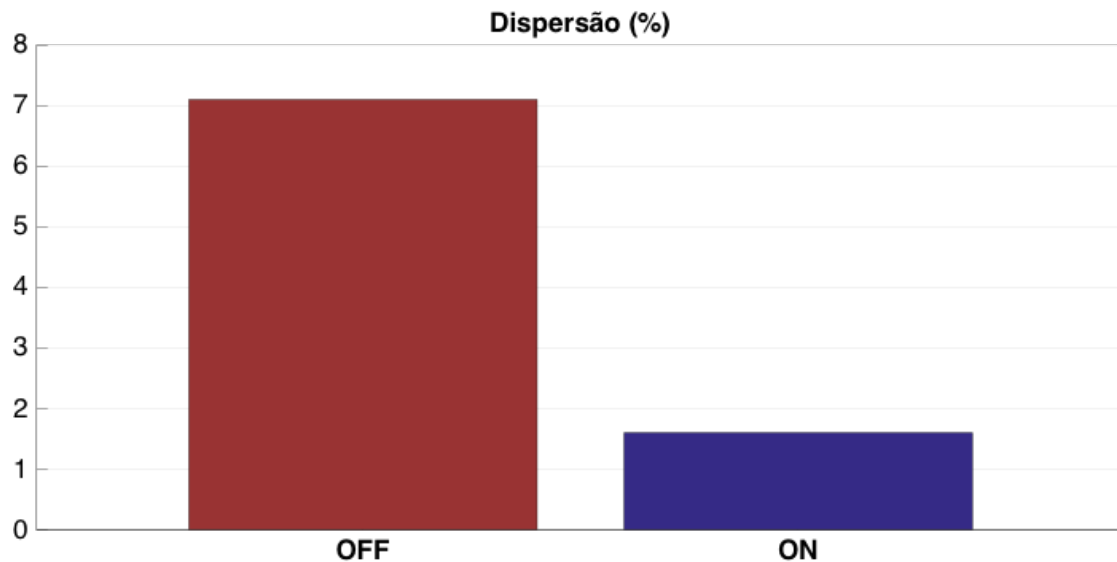
*Gráfico 1 - Valores absolutos de eficiência/rendimento de trabalho*

Ao avaliar-se o rendimento de trabalho ou eficiência de forma parcial ao longo do tempo de realização da tarefa (Gráfico 2) observa-se que apenas a partir do oitavo minuto os valores relativos ao modo OFF se tornam inferiores aos relativos ao modo ON, que, pelo contrário, se mantêm idênticos no final da avaliação.



*Gráfico 2 - Variação de eficiência ao longo do tempo de teste (ON curva vermelha vs. OFF curva azul)*

A análise comparativa do índice de dispersão (Gráfico 3), que afere a capacidade de concentração do doente em toda a tarefa, revela aparentes diferenças no desempenho da tarefa com o estimulador em modo ON contínuo versus modo OFF.



*Gráfico 3 – Valores absolutos de índice de dispersão*

O índice de dispersão relativo aos desempenhos em ambos os períodos aparenta ser bastante baixo, podendo reflectir, globalmente, uma boa capacidade de concentração da doente. O valor relativo ao período ON contínuo é, aparentemente, mais baixo do que o valor relativo ao período OFF (OFF = 7,1% vs. ON = 1,6%), podendo indicar assim uma maior capacidade de concentração da doente na tarefa com o estimulador em modo ON contínuo. Há, no entanto, que salientar que a análise comparativa aqui apresentada é relativamente grosseira, não existindo nenhuma garantia de que seja significativa. A comparação com o grupo de controlo não mostrou diferenças aparentemente significativas quer em modo ON ( $t=-1.95$ ;  $p= 0.122$ ), quer em modo OFF ( $t=-1.19$ ;  $p=0.299$ ).

Nas quatro avaliações neurocognitivas realizadas previamente à actual, os resultados dos testes de atenção, quando comparados com os valores de referência para a população portuguesa, realizados na avaliação pré-cirúrgica (teste de Barragem de A's e Trail Making Test A) não mostraram qualquer tipo de defeito. Já na avaliação realizada dois

meses após a cirurgia (teste de Barragem de A's e Trail Making Test A) foi detectado defeito grave no que diz respeito ao desempenho no Trail Making Test A e não foi detectado defeito no desempenho no teste de Barragem de A's. Por sua vez, na avaliação realizada seis meses após a cirurgia (teste de Barragem de A's e Trail Making Test A), detectou-se um defeito ligeiro no que diz respeito ao desempenho no Trail Making Test A e não foi detectado defeito no desempenho no teste de Barragem de A's. Por fim, na avaliação realizada dois anos após a cirurgia (teste de Barragem de A's, Trail Making Test A e teste de Toulouse-Piéron) não foram detectados defeitos nos desempenhos nos testes de Barragem de A's, e Trail Making Test A, tendo-se detectado, no teste de Toulouse-Piéron, um desempenho com um rendimento de trabalho inferior ao normal (apresentando um valor de 59, próximo dos valores obtidos no presente estudo, quer em OFF, 52, quer em ON, 60 ), e um índice de dispersão superior ao normal (apresentando um valor de 18,1%, muito superior aos valores obtidos no presente estudo, quer em OFF, 7,1%, quer em ON, 1,6%). Os resultados acima descritos encontram-se na tabela 7.

*Tabela 7 - Resultados de testes de atenção realizados em avaliações neurocognitivas prévias (branco/azul -sem defeito; amarelo-defeito ligeiro; vermelho- defeito grave)*

Resultados de testes de atenção realizados em avaliações neurocognitivas prévias				
	Avaliação pré-cirúrgica	Avaliação 2 meses pós-DBS	Avaliação 6 meses pós-DBS	Avaliação 2 anos pós-DBS
<b>Barragem de A's</b> Média: 3,43; DP: 1,81	4,30 (Z-Score = 0,481)	4,00 (Z-Score = 0,315)	4,70 (Z-Score= 0,702)	4,44 (Z-Score= 0,56)
<b>Trail Making Test A</b> Média: 50,08; DP: 13,48	50 (Z-Score=0,006)	172 (Z-Score= -9,045)	89 (Z-Score=-2,887)	70 (Z-Score=0,22) Média:79; DP:41
<b>Toulouse-Piéron</b> Média RT/ID: 149,46/14,77; DP RT/ID: 32,72/11,54	-	-	-	RT/ID 59/18,1 Z-Score RT/ID= -2,76/ 0,29

Tomando em linha de conta o objectivo previamente assumido de fazer deste um estudo piloto para o desenvolvimento posterior de um protocolo de avaliação para estes doentes, destacam-se como aspectos positivos a aplicabilidade da metodologia actual (com monitorização electroencefalográfica e registo vídeo simultâneos) de acordo com as condições de equipamento do Laboratório de Electroencefalografia do serviço de Neurologia do Hospital de Santa Maria, a colaboração prestada continuamente por uma equipa multidisciplinar de médicos especialistas, psicólogos e técnicos em diferentes

momentos da realização da avaliação, a disponibilidade da equipa de Psicologia do Laboratório de Estudos de Linguagem na escolha dos testes neurocognitivos a aplicar mais apropriadamente e na apreciação dos resultados, e as boas condições físicas para a execução da tarefa pela doente no ambiente apropriado. Salienta-se, em contrapartida, a necessidade de realização de uma avaliação neurocognitiva pré-operatória mais extensa (de acordo com as funções cognitivas presumivelmente associadas ao GNAT), para efeitos comparativos a longo prazo, aos futuros doentes cuja colocação do dispositivo tenha sido já aprovada pelo Grupo de Cirurgia de Epilepsia, a inclusão de um maior número de doentes apesar das limitações inerentes à periodicidade com que as consultas de seguimento (em que estas avaliações teriam lugar) destes doentes decorrem, ao reduzido número de doentes submetidos a DBS-ANT seguidos em consulta de Neurologia do Centro Hospitalar Lisboa Norte, e aos critérios de inclusão e exclusão, um melhor teste ou testes para mais adequada e exhaustivamente estudar o efeito da DBS sobre a atenção selectiva e sobre outras funções cognitivas/executivas, e a obtenção de equipamento informático que permita a sincronização do computador onde o traçado electroencefalográfico é registado com outro computador onde, desejavelmente, o doente realizará o seu teste (em versão computadorizada).

## DISCUSSÃO

Este trabalho comparou o desempenho cognitivo, mais concretamente a atenção selectiva, de uma doente submetida a DBS-ANT para tratamento de epilepsia refractária com o estimulador em modo ON contínuo e em modo OFF.

Destaca-se, como principal resultado, uma aparente diferença no índice de dispersão, sendo o mesmo inferior aquando da realização da tarefa com o estimulador em modo ON contínuo. Este achado sugere a existência de uma tendência para uma melhoria da sustentação da atenção selectiva com a DBS-ANT.

Salienta-se, também, a aparente existência, em termos de eficiência, de uma ligeira superioridade, apesar da análise do traçado da curva relativa a esta variável demonstrar a ausência de uma diferença significativa, aquando da realização da tarefa com o estimulador em modo ON contínuo.

Analizando os resultados da doente em testes de atenção realizados em avaliações prévias, é, primeiramente, de notar que a doente não apresentava, aparentemente, alterações na capacidade de atenção focalizada e na capacidade de atenção sustentada no período pré-operatório. A avaliação mais precocemente realizada no período pós-operatório mostra a ausência de defeitos na atenção focalizada, e a presença de um defeito grave, previamente inexistente, na atenção sustentada, podendo resultar tal defeito de um efeito lesional da implantação dos eléctrodos ou de um efeito disuptor sobre esta modalidade atencional secundária à aplicação de estimulação eléctrica ao GNAT ou de uma combinação de ambas. No entanto, enquanto que a ausência de defeito no teste de atenção focalizada se mantém nas duas avaliações seguintes, o défice na atenção sustentada torna-se ligeiro na avaliação seguinte, não se reportando defeito na última avaliação, podendo tal evolução explicar-se, inicialmente, por um efeito lesional (embora seja pouco claro o porquê desse efeito afectar apenas uma das modalidades da atenção) com posterior melhoria do défice funcional, secundariamente, num plano hipotético, à resolução do dano tecidual e recuperação da fisiologia habitual ou, potencialmente, a um efeito benéfico da estimulação sobre esta modalidade atencional que permitiu a recuperação desta função para níveis normais. É, no entanto, de referir que todas as avaliações prévias foram realizadas com o estimulador ligado com os parâmetros de estimulação habituais, isto é, ON 1min vs. OFF 5min. A doente poderá ter efectuado cada um dos referidos testes em



cada avaliação num período com o estimulador num modo diferente daquele em que se encontrava aquando da realização do mesmo teste ou do outro teste na mesma avaliação ou em avaliações distintas, deixando em aberto a interpretação do significado funcional destas flutuações de desempenho no teste de atenção sustentada em particular. Comparando o desempenho prévio (dois anos após a cirurgia, ou seja, há cerca de um ano) no teste de Toulouse-Piéron com o actual, o resultado relativo ao rendimento de trabalho é compatível com o resultado obtido na avaliação actual, que aparenta ser baixo relativamente ao do grupo controlo, mesmo em modo OFF, podendo tal facto resultar dos efeitos secundários à epilepsia de que a doente padece cronicamente ou dos efeitos secundários à terapêutica médica, que cumpria já na altura. No entanto, o resultado relativo ao índice de dispersão é bastante diferente, sendo francamente mais alto relativamente ao obtido no teste realizado na avaliação actual, indicando um resultado mais disperso, e, potencialmente, uma maior capacidade de concentração aquando da realização da prova no presente momento. Comparando o resultado de há um ano com o actual, mesmo com o estimulador em modo OFF, este é muito superior face ao obtido no presente momento, podendo sugerir, um efeito da estimulação eléctrica a longo prazo de promoção da capacidade de concentração. É, no entanto, de realçar uma vez mais que há um ano a doente realizou a prova com os parâmetros habituais já descritos. O teste pode ter sido realizado, na avaliação anterior, num período em que o estimulador esteve maioritariamente em modo OFF, enquanto que na presente avaliação o estimulador esteve em modo ON contínuo durante todo o teste, podendo sugerir um efeito de promoção imediata da concentração associada à aplicação da estimulação de alta frequência.

Estudos prévios procuraram esclarecer qual o impacto cognitivo da DBS-ANT através da realização de múltiplas avaliações neurocognitivas. Apenas alguns avaliaram a função executiva, não existindo, no entanto, nenhum que se debruce exclusivamente sobre o estudo da atenção selectiva.

No estudo de DBS-ANT de maior envergadura (estudo SANTE [25]), os doentes submetidos a estimulação (estimulador em modo ON), apesar de reportarem queixas subjectivas de declínio da função mnésica e depressão, não apresentaram diferenças significativas em termos de desempenho nos testes neurocognitivos (não especificados) relativamente aos integrados no grupo de controlo (estimulador em modo OFF) [25].

Por outro lado, uma série de nove doentes, submetidos a DBS-ANT, investigados de forma mais extensa no que concerne à existência de alterações cognitivas entre o período

pré-operatório e o período pós-operatório, mais especificamente doze meses após a cirurgia [27], mostrou uma melhoria no desempenho desses doentes em testes neurocognitivos. Os resultados foram favoráveis nos testes de fluência verbal e memória verbal tardia (Rey-Kim Memory Test). Contudo, no que diz respeito aos testes realizados com o intuito de avaliar a função executiva, nomeadamente Trail Making Test B (que avalia, predominantemente, a flexibilidade mental/alternância [32]), Frontal Assessment Battery (bateria composta por seis testes que avaliam a capacidade de abstração/conceptualização, flexibilidade mental, planeamento e monitorização de acções, sensibilidade à interferência, controlo inibitório, e autonomia ambiental [33]) e Wisconsin Card Sorting Test (que avalia a capacidade de abstração/conceptualização e a flexibilidade mental [34]) não foram descritas alterações significativas[27].

Com o objectivo de clarificar os efeitos da DBS-ANT sobre os processos cognitivos e afectivos, o estudo de Hartikainen et al. focou-se na investigação das alterações associadas à DBS-ANT no que diz respeito ao controlo inibitório e à reactividade emocional a estímulos de ameaça. Para este efeito os autores aplicaram um teste computadorizado, o Executive Reaction Time Test (que permite, a nível da função executiva, avaliar o controlo inibitório, a flexibilidade mental, a memória de trabalho e o controlo atencional, bem como a reactividade emocional a estímulos e a interação emoção-cognição complexa) a doze doentes submetidos a DBS-ANT. O estudo reporta um comprometimento do controlo inibitório pela DBS-ANT (por disrupção do funcionamento do circuito entre GNAT, cíngulo anterior e lobo frontal responsável pelo controlo inibitório), uma melhoria da alocação atencional à ameaça (por disrupção dos mecanismos de controlo atencional *top-down* frontais e do cíngulo anterior em favor dos mecanismos automáticos atencionais *bottom-up* subcorticais, resultando numa incapacidade de filtrar informação *threat-related* irrelevante) e um aumento da reactividade emocional a estímulos de ameaça [28].

Por fim, importa também referir o estudo de Bockova et al. que averiguou a participação do GNAT em actividades visuo-motoras e cognitivas complexas. O trabalho envolveu a análise das alterações oscilatórias e dos potenciais evocados obtidos a partir da captura do sinal de EEG por eléctrodos implantados na proximidade do GNAT, aquando da realização, por parte de três doentes submetidos a DBS-ANT, de duas tarefas visuo-motoras de complexidade crescente que avaliaram o controlo inibitório, o planeamento, o controlo atencional, a memória de trabalho e a memória declarativa. A referida análise

revelou, em termos de avaliação das alterações oscilatórias, um aumento da dessincronização oscilatória na área do GNAT aquando da realização da segunda tarefa (cognitivamente mais complexa) e, em termos de avaliação dos potenciais evocados, a existência de um padrão semelhante de actividade, relativamente a ambas as tarefas, em dois dos três doentes, sem diferenças significativas. Estes achados apontam por um lado (de acordo com os achados relativos às alterações oscilatórias), para o aumento da actividade cortical na realização da segunda tarefa, associada a um esforço mental suplementar, e, por outro (de acordo com os achados relativos aos potenciais evocados), para a existência de processos comuns a ambas as tarefas (como a atenção, memória de trabalho e leitura e escrita de letras), confirmando a participação do GNAT no processamento de tarefas visuo-motoras cognitivas complexas[29].

A existência de efeitos cognitivos associados à DBS-ANT e a participação do GNAT em processos cognitivos são relativamente expectáveis tendo em conta o padrão de aferências e eferências deste grupo nuclear talâmico.

Por um lado, enquanto parte integrante do circuito de Papez, recebendo aferências dos corpos mamilares através do feixe mamilário-talâmico, e enviando eferências para o giro do cíngulo [6], é expectável que o GNAT, em linha com as funções reconhecidas ao circuito em questão (memória episódica e espacial [18]), desempenhe também papel na função mnésica.

Por outro lado, as aferências provenientes dos córtices subicular, retro-esplénico, cingular anterior e parietal inferior, podem também explicar o papel do GNAT na cognição. Existe ampla participação das estruturas de origem destas aferências em funções cognitivas. O córtex subicular tem participação na memória semântica e episódica [7]. O córtex retro-esplénico está também envolvido nos mecanismos de memória episódica e prospectiva [8]. O córtex cingular anterior desempenha importante papel no controlo inibitório [9], na focalização atencional a estímulos de ameaça [10], e, potencialmente, na mediação e regulação do efeito da cognição sobre a emoção, e vice-versa, muito embora este mecanismo careça ainda de explicação [11]. O córtex parietal inferior, por sua vez, intervém nos mecanismos de atenção visuo-espacial e tem preponderância na memória episódica [12]. Paralelamente, entre as estruturas subcorticais a partir das quais se originam aferências para o GNAT destaca-se igualmente a amígdala (divisão basolateral) enquanto estrutura com funções cognitivas de relevo como a consolidação de memórias [13].

Finalmente, também as eferências difusas, com origem predominante no núcleo ântero-medial, para áreas neo-corticais frontais (córtex orbitofrontal e córtex mesofrontal) bem como para o córtex cingular anterior fornecem substrato para esta probabilidade de envolvimento em funções cognitivas [6]. Os locais para os quais estas eferências se projectam desempenham também papel de relevo em diferentes funções cognitivas. No que concerne às projecções frontais, o córtex orbitofrontal está associado ao controlo inibitório e ao cumprimento de regras morais e sociais [17], e o córtex mesofrontal está, por sua vez, associado à motivação e à iniciativa [17]. Por outro lado, estudos com doentes submetidos a DBS-ANT reportaram, subseqüentemente à estimulação do GNAT, a activação difusa de áreas distantes do GNAT como o neocórtex laterotemporal [35], região próxima do córtex laterofrontal, responsável pela memória de trabalho, alternância, planeamento e monitorização e, precisamente, pela atenção [17].

Existem, apoiando esta possibilidade (tendo em conta, como já referido, a pouca especificidade da lesão associada a estas lesões vasculares), estudos com doentes com lesões vasculares da região anterior do tálamo que apontam a ausência ou o défice atencional, a amnésia anterógrada, e a apatia como efeitos decorrentes dessas mesmas lesões selectivas [36].

Dos quatro estudos que avaliaram os efeitos cognitivos da DBS-ANT, um reporta uma melhoria da atenção a estímulos de ameaça [26]. Uma possível explicação para tal achado é a disrupção dos mecanismos de controlo atencional *top-down* frontais, resultando numa incapacidade de filtrar informação *threat-related* irrelevante. Um outro trabalho [27] reporta, por análise das alterações oscilatórias e dos potenciais evocados em doentes sob DBS-ANT, participação do GNAT no controlo atencional. Ambos apoiam a existência de efeitos cognitivos associados à DBS-ANT e o provável envolvimento do GNAT no controlo atencional.

Os resultados de influência da DBS-ATN sobre a atenção obtidos no presente estudo aparentam estar em linha com os resultados dos dois estudos supramencionados. Um, no entanto, e por oposição ao sugerido pelos resultados deste estudo, refere um efeito disruptor da DBS-ANT sobre uma modalidade específica de atenção, sugerindo que a aplicação de estimulação de alta frequência ao núcleo anterior do tálamo perturba o normal funcionamento dos mecanismos de controlo atencional tálamo-corticais.

A chave para a compreensão dos efeitos cognitivos, em sentido lato, e sobre a atenção,

em sentido estrito, da DBS-ANT está na clarificação do seu mecanismo de acção.

O mecanismo de acção da DBS permanece indefinido, tendo sido propostas diversas hipóteses como a libertação de neurotransmissores pelos neurónios estimulados, a activação ortodrómica de axónios eferentes, a activação antidrómica de axónios aferentes, a estimulação directa de axónios que se encontram nas proximidades do eléctrodo ou, de acordo com a mais recente teoria, a dissociação de inputs e outputs no núcleo estimulado interrompendo o fluxo de informação anormal através da via que se pretende frenar. Presumivelmente, o mecanismo dependerá particularmente de qual a composição celular do núcleo estimulado [37].

A elaboração de um modelo explicativo para a acção da DBS-ANT sobre a cognição e, mais especificamente, sobre a atenção, residirá sempre numa base especulativa enquanto o mecanismo de acção não for completamente descortinado, constituindo óbvia limitação à interpretação funcional dos resultados obtidos.

O presente estudo apresenta outras evidentes limitações. Trata-se de um estudo piloto, incluindo apenas uma doente. A inclusão de apenas uma doente resultou de uma conjugação de factores limitativos. Em primeiro lugar, o facto da maioria destes doentes serem alvo de consultas de seguimento apenas com uma periodicidade bianual ou anual, tendo sido definido a priori que as avaliações neuropsicológicas apenas seriam realizadas nestas mesmas consultas, dificultou sobremaneira a realização de um bom número de avaliações neuropsicológicas no período de tempo disponível para a realização do presente trabalho. Em segundo lugar, perante a possibilidade de realização de outras avaliações neurocognitivas em consultas que decorreram em tempo útil para a inclusão dos dados dessas avaliações neste trabalho, os doentes consultados cumpriram critérios de exclusão (maioriatairamente no que concerne à incapacidade de compreensão da tarefa) tornando-os não elegíveis para o estudo. Em terceiro lugar, a definição clara e precisa do método a aplicar, bem como a preparação do documento para submissão à Comissão Ética do Centro Académico de Medicina de Lisboa ocupou igualmente tempo considerável. Poderá, hipoteticamente, também constituir limitação o facto da doente incluída apresentar uma patologia específica associada à epilepsia refractária, o *Double Cortex Syndrome*. Relativamente a esta síndrome, poderá ou não haver particularidades anatómicas e funcionais que confirmem uma preponderância ao GNAT em processos cognitivos, como a atenção, distinta relativamente aquela que apresenta noutros indivíduos, ficando assim comprometida a generalização dos resultados obtidos a outros

doentes com epilepsia refractária. Destaca-se, como limitação importante, o facto de não ter existido aleatorização dos períodos de realização da tarefa com o estimulador em modo ON contínuo e OFF, não permitindo a neutralização de factores confundentes e a evicção de um eventual viés de selecção com base nas características dos doentes. Por fim, a ausência de realização do teste escolhido no período pré-operatório por parte da doente inviabiliza a realização de uma análise comparativa a longo prazo.

É fulcral, no sentido de validar os resultados obtidos no presente estudo, aumentar o número de doentes envolvidos, estando prevista a inclusão de onze doentes submetidos a DBS-ANT e actualmente seguidos no Hospital de Santa Maria. É igualmente importante aumentar o leque de testes neurocognitivos a aplicar aos doentes para uma compreensão mais fina dos processos cognitivos envolvidos. Pretende-se realizar uma avaliação neurocognitiva mais dirigida e mais extensa dentro da especificidade pretendida com a realização de testes que avaliem as presumíveis funções do GNAT no período pré-operatório nos doentes que futuramente venham a ser submetidos a cirurgia para implantação do estimulador e de eléctrodos para DBS-ANT no sentido de possibilitar uma análise comparativa mais abrangente no período pós-operatório. Está igualmente a ser estudada a possibilidade de desenvolvimento de um modelo computadorizado para avaliação neurocognitiva que será aplicado nas avaliações futuras de modo a garantir, por um lado, uma maior exactidão na colheita dos dados relativos aos testes e, por outro, a adequada avaliação dos dados de electroencefalografia através da sincronização do computador onde o teste é realizado com o computador onde o traçado electroencefalográfico é obtido. Por fim, e na linha do acima referido, é objectivo futuro garantir uma monitorização EEG sincronizada concomitantemente à realização dos testes neurocognitivos com um duplo propósito: experimental, com a avaliação do sinal eléctrico durante a realização das provas, e, fundamentalmente, de vigilância em tempo real da ocorrência de actividade epiléptica focal durante a realização da avaliação, como ocorre por rotina aquando da monitorização do funcionamento do sistema em consulta. Em conclusão, a DBS-ANT poderá ter efeitos sobre a cognição, mais particularmente sobre a atenção selectiva, sugerindo, consequentemente, a participação do GNAT na cognição, mais particularmente nesta modalidade atencional. O desenvolvimento de um protocolo para estudar casos como este e a sua comparação com um grupo de controlo de dimensão e características adequadas poderá permitir compreender melhor estes efeitos.

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, por terem feito de mim aquilo que sou hoje e aquilo que serei amanhã. Pela dedicação, pela exigência, pelo exemplo, pelo zelo, pelo carinho que sempre me deram, pelo amor em que me criaram, e por me terem mostrado que a busca pela excelência e a abnegação em tudo o que fazemos são o melhor de todos os caminhos.

À Professora Doutora Isabel Pavão Martins, pela estreita e constante colaboração e orientação, pelos conselhos sempre prestados, pelas oportunidades concedidas e pela disponibilidade permanente. A preocupação em oferecer soluções para os mais diversos problemas, o firme propósito de enriquecer cientificamente o trabalho e as sugestões feitas em momentos cruciais foram chave para o desenho actual do projecto e serão chaves para o seu posterior desenvolvimento. A sua experiência e participação activa tornaram possível a realização deste trabalho e a planificação adequada do projecto a curto-médio prazo.

Ao Professor Doutor Bruno Miranda, por ter sido a âncora que qualquer estudante proponente a um trabalho deste tipo necessita e deseja. O meu profundo agradecimento pelo indispensável auxílio não só em questões conceptuais, como o desenho metodológico e a definição de aspectos relativos à análise dos resultados, como também em questões formais, como a estruturação quer do documento para submissão à Comissão de Ética, quer do próprio documento final aqui apresentado. A minha gratidão pelas múltiplas reuniões, pelas diversas trocas de mensagens e pelos subsequentes reparos e sugestões a diversos níveis. Muito obrigado pelo muito que me ensinou, ensinamentos que levarei para a vida.

À Dra. Carla Bentes e à Dra. Ana Franco, pela indispensável colaboração na definição do método para avaliação desta doente, na preparação da logística inerente à realização da supracitada avaliação numa consulta de seguimento, no fornecimento dos dados relativos a esta doente em particular, e a outros doentes igualmente seguidos em contexto de tratamento de epilepsia refractária por DBS-ANT e pelo interesse e disponibilidade

sempre mostrados neste trabalho e no projecto futuro.

A toda a equipa do Laboratório de Linguagem da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa pela colaboração na definição do teste a aplicar para efeitos de avaliação neurocognitiva da doente e na posterior interpretação dos resultados obtidos.

A toda a equipa do Laboratório de Electroencefalografia do serviço de Neurologia do Hospital de Santa Maria pela colaboração na preparação de toda a logística no dia da realização da avaliação à doente.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] McFarland, N.R., Haber, S.N. (2002). Thalamic Relay Nuclei of the Basal Ganglia Form Both Reciprocal and Nonreciprocal Cortical Connections, Linking Multiple Frontal Cortical Areas. *The Journal of Neuroscience*, 22(18):8117-8132.
- [2] Perea-Bartolomé, M.V., Ladera-Fernández, V. (2004). Neurofunctional Aspects of the Thalamus. *Rev Neurol*, 38:687-93.
- [3] Jones, E.G. (2007). *The Thalamus*. Cambridge: Cambridge University Press; 2007.
- [4] Patestas, M.A., Gartner, L.P. (2006). *A Textbook of Neuroanatomy*. Hoboken, NJ: Blackwell; 2006,
- [5] Dalrymple-Alford, J.C., Harland, B., Loukavenko, E.A., Perry, B., Mercer, S., Collings, D.A., Ulrich, K., Abraham, W.C., McNaughton, N., Wolff, M. (2015). Anterior thalamic nuclei lesions and recovery of function: Relevance to cognitive thalamus. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 54: 145–160,
- [6] Child, N., Benarroch, E. (2013). Anterior nucleus of the thalamus – Functional organization and clinical implications. *Neurology*, 81: 1869 – 1876,
- [7] O'Mara, S.M., Sanchez-Vives, M.V., Brotons-Mas, J.R., O'Hare, E. (2009). Roles for the subiculum in spatial information processing, memory, motivation and the temporal control of behaviour. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 33(5):782-90.
- [8] Vann, S.D., Aggleton, J.P., Maguire, E.A. (2009). What does the retrosplenial cortex do?. *Nature Reviews Neuroscience*, 10: 792-802.
- [9] Braver, T.S., Barch, D.M., Gray, J.R., Molfese, D.L., Snyder, A. (2001). Anterior cingulate cortex and response conflict: Effects of frequency, inhibition and errors. *Cerebral Cortex*, 11(9): 825–836.
- [10] Carlson, J. M., Beacher, F., Reinke, K. S., Habib, R., Harmon-Jones, E., Mujica-Parodi, L. R., & Hajcak, G. (2012). Nonconscious attention bias to threat is correlated

with anterior cingulate cortex gray matter volume: A voxel-based morphometry result and replication. *NeuroImage*, 59(2): 1713–1718.

[11] Stevens, F.L., Hurley, R.A., Taber, K.H., (2011). Anterior Cingulate Cortex: Unique Role in Cognition and Emotion. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 23:2: 120-125.

[12] Ruschel, M., Knosche, T.R., Friedirici, A.D., Turner, R., Geyer, S., Anwander, A. (2014). Connectivity Architecture and Subdivision of the Human Inferior Parietal Cortex Revealed by Diffusion MRI. *Cerebral Cortex*, 24: 2436–2448.

[13] LaLumière, R.T. (2014). Optogenetic dissection of amygdala functioning. *Front. Behav. Neurosci.*

[14] Brown, J.A., Woodworth, H.L., Leininger, G.M. (2015). To ingest or rest? Specialized roles of lateral hypothalamic area neurons in coordinating energy balance. *Front. Syst. Neurosci.*

[15] Gamlin, P.D., Lund, R.D. (2006). The pretectum: connections and oculomotor-related roles. *Progress in brain research*, 151: 379–405.

[16] Nelson, A.B., Kreitzer, A.C. (2014). Reassessing Models of Basal Ganglia Function and Dysfunction. *Annu Rev Neurosci.*, 37: 117–135.

[17] Miller, E.K., Cohen, J.D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci*, 24: 167-202.

[18] Vann, S.D., Nelson, A.J.D. (2015). The mammillary bodies and memory: more than a hippocampal relay. *Prog Brain Res*, 219: 163–185.

[19] Carrera, E., Michel, P., Bogousslavsky, J. (2004). Anteromedian, Central, and Posterolateral Infarcts of the Thalamus Three Variant Types. *Stroke*, 35: 2826-2831.

[20] Ghika-Schmid, F. Bogousslavsky, J. (2000). The acute behavioral syndrome of anterior thalamic infarction: a prospective study of 12 cases. *Ann. Neurol.*, 48: 220-227.

[21] Kusske, J.A., Ojemann, G.A., Ward, A.A. Jr. (1972). Effects of lesions in ventral anterior thalamus on experimental focal epilepsy. *Exp Neurol*, 34: 279–290.

- [22] Hamani, C., Ewerton, F.I., Bonilha, S.M., Ballester, G., Mello, L.E., Lozano, A.M. (2004). Bilateral anterior thalamic nucleus lesions and high-frequency stimulation are protective against pilocarpine-induced seizures and status epilepticus. *Neurosurgery*, 54:191–197.
- [23] Takebayashi, S., Hashizume, K., Tanaka, T., Hodozuka, A. (2007). The effect of electrical stimulation and lesioning of the anterior thalamic nucleus on kainic acid-induced focal cortical seizure status in rats. *Epilepsia*, 48:348–358.
- [24] Tyvaert, L., Chassagnon, S., Sadikot, A., LeVan, P., Dubeau, F., Gotman, J. (2009). Thalamic nuclei activity in idiopathic generalized epilepsy: an EEG-fMRI study. *Neurology* 2009;73: 2018–2022.
- [25] Fisher, R., Salanova, V., Witt, T. et al. (2010) Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia*, 51:899–908.
- [26] Dichter, M.A., Brodie, M.J. (1996). New antiepileptic drugs. *N Engl J Med*, 334(24): 1583–90.
- [27] Oh, Y-S., Kim, H.J., Lee, K.J., Kim, Y.I., Lim, S-C., Shon, Y-M. (2012). Cognitive improvement after long-term electrical stimulation of bilateral anterior thalamic nucleus in refractory epilepsy patients. *Seizure*, 21:183–187.
- [28] Hartikainen, M.K., Sun, L., Polvivaara, M., Brause, M., Lehtimäki, K., Haapasalo, J., Mottonen, T., Vayrynen, K., Ogawa, K.H., Ohman, J., Peltola, J. (2014). Immediate effects of deep brain stimulation of anterior thalamic nuclei on executive functions and emotion–attention interaction in humans. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, Vol. 36, No. 5: 540–550.
- [29] Bockova, M., Chladek, J., Jurak, P., Halamek, J., Stillova, K., Balaz, M., Chrastina, J., Rektor, I., (2015). Complex Motor-Cognitive Factors Processed in the Anterior Nucleus of the Thalamus: An Intracerebral Recording Study. *Brain Topogr.*: 269-278.

- [30] Toulouse, E., Piéron, H. (1986). Toulouse-Piéron. Prueba perceptiva y de atención (Test of perception and attention). Madrid: TEA; 1986.
- [31] Crawford, J. R., Howell, D. C. (1998). Comparing an individual's test score against norms derived from small samples. *The Clinical Neuropsychologist*, 12:482-486.
- [32] Bowie, C.R., Harvey, P.D. (2006). Administration and interpretation of the Trail Making Test. *Nature Protocols*. 2006, Vol. 1 No 5: 2277-2281.
- [33] Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., Pillon, B. (2000). The FAB – A frontal assessment battery at bedside. *Neurology*, 55: 1621-1626.
- [34] Nyhus, E., Barceló, F. (2009). The Wisconsin Card Sorting Test and the cognitive assessment of prefrontal executive functions: A critical update. *Brain and Cognition*, 71: 437–451.
- [35] Zumsteg, D., Lozano, A. M., Wieser, H. G., Wennberg, R. A. (2006). Cortical activation with deep brain stimulation of the anterior thalamus for epilepsy. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 117(1): 192–207.
- [36] Lanna, M. E., Alves, C. E., Sudo, F. K., Alves, G., Valente, L., Moreira, D. M., Engelhardt, E. (2012). Cognitive disconnective syndrome by single strategic strokes in vascular dementia. *Journal of the Neurological Sciences*, 322(1–2): 176–183.
- [37] Chiken, S., Nambu, A. (2014). Disrupting neuronal transmission: mechanism of DBS?. *Front Syst Neurosci*. 2014; 8:33.